Aus der Universitätsklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten
in Würzburg. (Vorstand: Prof. Dr. Zieler).

Über Veränderungen des Blutes nach intravenösen und intramuskulären Salvarsan-Injektionen.

Inaugural-Dissertation

verfasst und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayer. Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von

Bernhard Jaenicke
Medizinalpraktikant

aus

Berlin.

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

Würzburg.
Buchdruckerei Franz Staudenraus
1914.

Gedruckt mit Genehmigung der mediz. Fakultät
der K. Universität Würzburg.

Referent: **Herr Prof. Dr. Zieler.**

Dem Andenken meines teuren Vaters
und meiner treusorgenden Mutter

in Liebe gewidmet.

Literatur-Verzeichnis.

1. **E. Hoffmann** und **J. Jaffé**, Weitere Erfahrungen mit Salvarsan. Deutsche med. Wochenschr. 1911. Nr. 29. S. 1338.
2. **C. Leede**, Zur Frage der Behandlung der Anämie mit Salvarsan. Deutsche med. Wochenschr. 1911. Nr. 22. S. 1184.
3. **R. Sieskind**, Zusammenfassender Bericht über 375 mit dem Ehrlich-Hata'schen Präparat behandelte Fälle. Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 39. S. 2027.
4. **B. Spiethoff**, Arsenobenzol bei Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 35. S. 1822.
5. **Bramwell**, Über Salvarsanwirkung bei Anämie. Brit. med. Journal Nr. 2686. Ref. Deutsch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 27. S. 1526.
6. **A. Friedländer**, Salvarsan bei perniciöser Anämie. Journal of Americ. Assoc. Nr. 6. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 26.
7. **Neubauer**, Diskussion über Erfahrungen nach Salvarsan. Im Anschluss an den Vortrag vom C. Kopp. im ärztl. Verein zu München am 14. XII. 1910 ref. Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 5. S. 282.
8. **Meidner**, Ehrlichs Salvarsan bei einigen Fällen innerer Lues. Aus Therapie der Gegenwart Sept. 1910. Ref. Monatsschr. f. prakt Dermatologie 1911. Nr. 5. S. 73.
9. **A. v. Torday**, Bericht über die Ehrlich-Hata'sche Behandlung. Wiener klin. Wochenschrift 1910. Nr. 39. S. 1251.
10. **Acuna** und **Schwelzer**, Über den Einfluss von Salvarsan an congenital-syphilitischen Säuglingen. Rev. de la Société Argent. Nov. und Dez. 1911. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 2.
11. **K. Bürcker**, Eine neue Form der Zählkammer. Pflügers Archiv Bd. CVII p. 426.
12. **Neumann** und **Konried**, Über die Veränderungen der Bestandteile des Blutes infolge des syphilitischen Prozesses. Wiener klin. Wochenschrift 1893 p. 341.
13. **Konried**, Über quantitative Veränderungen des Blutes bei Syphilis. Vortrag gehalten beim II. internat. Dermatol. Kongress zu Wien 1892. Archiv f. Dermatol. und Syphilis Bd. XXIV.
14. **Neumann, J.**, Syphilis. Wien 1899.

15. **Schwaer, Gerhard,** Über die Einwirkung des Salvarsans auf die zelligen Elemente des Blutes. Münch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 9. S. 473.
16. **Thevenôt** und **Brissaud,** Veränderungen der roten Blutkörperchen nach Salvarsan. Franz. Kongress f. inn. Medizin. Lyon 22—25. XI. 1911. Ref. Med. Klinik 1911. Nr. 52.
17. **Mac Kee,** Eine Studie über das Blut nach intravenösen Salvarsaninjektionen. New-York, mediz. Journal 21. X. 1911. Ref. Dermat. Zeitschr. 1912. Bd XIX. Nr. 9. S. 856.
18. **Dorn, Paul,** Zum Blutbild bei Lues nach Salvarsaninjektionen. Archiv f. Dermatologie und Syphilis 1912. Bd. CXI. S. 263.
19 **Savnik,** Über Salvarsanbehandlung. Vortrag gehalten in der wissenschaftl. ärztl. Gesellsch. in Innsbruck 16. II. 1911. Ref. Wien. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 30
20. **J. Bardachzi** und **E. Klausner,** Ein Beitrag zur Wirkungsweise des Ehrlich-Hata'schen Arsenpräparates. Wien. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 44.
21. **J. A. Sicard** und **M. Bloch,** Réactions hématiques au cours de la cure par l'arsénobenzol. Compt. rend. h. sé. soc. biolog. Bd. 69. Ref. Dermatol. Zentralblatt 1911. Bd. XIV. S. 217.
22. **Muto** und **Sanno,** Arsenausscheidung im Harn nach intramuskulärer Salvarsaninjektion. Mediz. Gesellschaft in Tokio. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1911. Nr. 29. S. 1376.
23. **Ferrannini, Luigi,** Pharmakologische Untersuchungen über Salvarsan. Riforma med 39—41. Ref. Deutsche med. Wochenschrift 1911. Nr. 43.
24. **L. Yakimoff,** Der Einfluss des Arsenobenzols (606) auf die leukocytäre Blutformel. Annales de l'institut Pasteur Nr. 8. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 15. S. 836.
25. **W. Türk,** Vorlesungen über klinische Hämatologie. Wien 1912.
26. **H. v. Tappeiner,** Lehrbuch der Pharmakologie. 8. Auflage. Leipzig 1911.
27. **P. Weil** und **L. Guenot,** De la renovation sanguine déterminée chez les syphilitiques par le Dioxydiamidoarsénobenzol. Presse médicale 1914. Nr. 2. Ref. Med. Klinik 1914. Nr. 4. S. 173.
28. **Hayem,** Du sang. Paris 1889.
29. **Delpeuch,** De l'action d'arsenic sur le sang. Thèse de Paris 1880.
30. **Stierlein,** Blutkörperchenzählungen und Hämoglobinbestimmungen. Deutsches Archiv für klin. Medizin. Bd. 45.
31. **S. Bettmann,** Über den Einfluss des Arsens auf das Blut und Knochenmark. Ziegl. Beiträge zur pathol. Anatomie 1898. Bd. 23. S. 377.
32. **Boehm,** Beitrag zur Kenntnis der physiologischen Wirkung der arsenigen Säure. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharm. Bd. 2.

33. **Lesser,** Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss einiger Arsenverbind. auf den tierischen Organismus. Virchow Arch Bd. 78.

34. **Loewi,** Zur quantitativen Wirkung der Blausäure, des Arsens und des Phosphors auf das isolierte Froschherz. Archiv für exp. Pathol. und Pharm. Bd. 38.

35. **Braendle** und **Clingestein,** Bisherige Erfahrungen mit Ehrlich-Hata „606". Med Klinik 1910. Nr. 34. S. 1332.

36. **Treupel,** Die Behandlung der Syphilis mit dem Hatapräparat. Demonstrationsabend im Hospital zum heil. Geist zu Frankfurt. 23. VII. 1910. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 26.

37. **A. von Torday,** Die mit Salvarsan erreichten Resultate. Berliner klin. Wochenschr. 1911. Nr. 7. S. 294.

38. **H. Schlesinger,** Umfrage über die Wirkung des Ehrlich'schen Arsenobenzols bei Syphilis. Med. Klinik 1910. Nr. 40. S. 1615.

39. **R. Volk** und **B. Lipschütz,** Die Behandlung der Syphilis mit dem Ehrlich-Hataschen Präparat „606" 82. Vers. Deutsch. Naturf. u. Ärzte. Deutsch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 41. S. 1913.

40. **H. Kren,** Über Syphilisbehandlung mit Ehrlichs Heilmittel. Wien. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 45. S. 282.

41. **K. Zieler,** Erfahrungen mit Ehrlich-Hata „606". Deutsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 44. S. 2040.

42. **A. Schmidt,** Wirkliche und angebliche Schädigungen durch Salvarsan. Würzburger Abhandlungen aus dem Gesamtgebiet der praktischen Medizin 1913. II. Supplementband.

43. **Gennersich,** Zur Technik und Contraindikation der Salvarsanbehandlung, Münch. med. Wochenschrift 1910. Nr. 52. S. 2763.

44. **G. Treupel** und **A. Levi,** Die klinische Prüfung des Dioxydiamidoarsenobenzol, „Salvarsan" genannt. Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 5 und 6.

45. **Th. Hausmann,** Über die Ursachen von Misserfolgen und Komplikationen bei Salvarsanbehandlung. Prakticzesky Wratsch 13—16 ref. Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 48. S. 2578.

46. **Gorkiewicz,** Über den Einfluss von Salvarsaninjektionen. Warschauer ärztl. Vereinigung. 16. V. 1911. Ref. Dermatolog. Zeitschr. Bd. 19. Heft 2.

47. **R. Sieskind,** Das Verhalten des Blutdrucks bei intravenösen Salvarsaninjektionen. Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 11. S. 568.

48. **S. S. Covisa,** Ein Fall von Blutdruckvermehrung nach einer Salvarsaninjektion. Act. dermosiphiliogr. 1911. III. Jahrg. Nr. 4. Ref. Monatsschr. für prakt. Dermatologie 1911. Bd. 54. Nr. 1.

49. **N. Svenson,** Recurrens mit Salvarsan behandelt. Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 48. S. 2549.

50. **Uskoff,** Über die Anwendung des Salvarsans beim Fleckthyphus. Gesellsch. russ. Ärzte in Odessa. 9. III. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 21. S. 1110.

51. **Cohnheim und Zuntz,** Untersuchungen über den Flüssigkeitsaustausch von Blut und Gewebe. Pflügers Archiv. Bd. 42.

52 **A. Stühmer,** Klinische Erfahrungen mit Neo-Salvarsan. Deutsche med. Wochenschr. 1912. Nr. 21. S. 983.

53. **F. Michelli** und **G. Quarelli,** Erste Versuche der Behandlung der Syphilis mit Dioxydiamidoarsenobenzol (606). Der Einfluss auf die Wassermann-Reaktion. Giornale d. R. accad. di Medic. di Torini Nr. 5—7. 1910. Ref. Arch. f. Derm. u. Syphil. Bd. 108. S 353.

54 **E. Schreiber,** Erfahrungen mit Neo-Salvarsan. Vortr. in d. med. Ges. zu Magdeburg. 30. III. 1912. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 17. S. 905.

55. **G. Schoenborn,** Untersuchungen über die Wirkung intravenöser Salvarsaneinspritzungen auf die Zusammensetzung des Urins. Doktor-Dissertation. Würzburg 1913.

56. **T. Weiler,** Über die Behandlung der Syphilis mit Arsenobenzol. Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 50. S. 2622.

57. **E. Klausner,** Über Ikterus nach Salvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 11. S. 570.

58. **A Hofmann,** Ikterus mit letalem Ausgang nach Salvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 33. S. 1773.

59. **Klein,** Diskussion über Salvarsanbehandlung. Warschauer ärztl. Verein. 16. V. 1911. Ref. Dermatol. Zeitschr. 1912. Bd. 19. S. 183.

60. **Naegeli, Otto,** Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 2. Auflage. Wien 1912.

61. **E. Grawitz,** Pathologie des Blutes. Berlin 1911.

62. **L. Hauck,** Über das Verhalten der Leukozyten bei Syphilis vor und nach Einleitung der Quecksilberbehandlung. Archiv für Dermatol. und Syphilis 1906. Bd. 78.

63. **J. H. Rille,** Über morphologische Veränderungen des Blutes bei Syphilis. II. Dermatol. Kongress zu Wien 1892. Ref. Archiv für Dermatol. u. Syphil. 1892. Bd. 24.

64. **W. Reiss,** Über die im Verlauf von Syphilis vorkommenden Blutveränderungen in Bezug auf die Therapie. Archiv für Dermatol. und Syphil. 1895. Bd. 32.

65. **W. Blegansky,** Über die Veränderungen des Blutes durch Syphilis und pharmakol. Gaben von Quecksilberpräparaten. Archiv für Dermatol. u. Syphil. 1892. Bd. 24.

66. **Wilbouszewicz,** Ref. (nach Hauck 62).

67. **Oppenheim** und **Loewenbach,** Blutuntersuchungen bei konstitutioneller Syphilis unter dem Einfluss der Quecksilbertherapie. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 71.

68. **Alt, Konrad,** Das neueste Ehrlich-Hata-Präparat gegen Syphilis. Vortrag in d. med. Ges. zu Magdeburg. 3. II. 1910. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 11.

69. **Fraenkel** und **Grouven**, Erfahrungen mit dem Ehrlich'schen Mittel 606 bei intramuskulärer Injektion. Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 34.

70. **M. Herxheimer**, Arsenobenzol und Syphilis. Deutsch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 33. S. 1517.

71. **v. Hösslin**, Erfahrungen in der Behandlung mit Salvarsan. Ärztl. Verein zu München 14. XII. 1910. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 5.

72. **J. E. R. Mc. Donagh**, Bericht über 20 mit dem Ehrlich'schen Spezifikum behandelte Syphilisfälle. Lancet 22. X. 1910. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 46. S. 2435 auch Nr. 37.

73. **Brasch**, Erfahrungen mit Salvarsan. Ärztl. Verein zu München 14. XII. 1910. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 5.

74. **Wäewiorowsky**, Zum Einfluss des Salvarsans auf das Blut der Luetiker. Russki Wratsch 1911. Nr. 4. Ref. Monatschr. f. prakt. Dermatol. 1912. Bd. 34. Nr. 17. S. 511.

75. **Truffi**, Das neue Arsenpräparat Ehrlich (606) bei der Behandlung der Syphilis. Biochim. F. Sperin. V. Ref. Arch. f. Dermatol. und Syphil. Bd. 109. S. 267.

76. **M. Pawlow**, Einfluss des Ehrlich'schen Salvarsans auf den Stoffwechsel und auf das Blut des gesunden Organismus. Russ. Zeitschrift f. Haut- und ven. Krankh. XXI. April. Ref. Monatschr. f. prakt. Dermatol. Bd. 53. Nr. 3. S. 148.

77. **A. Wiewiorowsky**, Über den Einfluss von Salvarsan auf das Blut von Syphilitikern. Russki Wratsch 1911. Nr. 45. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 18. S. 999.

78. **Schlecht**, Über allgemeine und lokale Eosinophilie bei Überempfindlichkeit gegen organ. Arsenpräparate. Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 15. S. 800.

79. **E. Meyer**, Die klinische Bedeutung der Eosinophilie. Berlin 1905.

Da dem Arsen eine Wirkung bei Blutkrankheiten zugestanden wird, dürfte man auch nach Anwendung des Dioxydiamidoarsenobenzols (Salvarsan), besonders nach intravenösen Injektionen, einen Einfluss auf die Zusammensetzung des Blutbildes erwarten.

Von Bedeutung ist hierbei die Frage, ob dem Salvarsan bei der Syphilis eine Blutwirkung zukommt, welche die toxische Wirkung auf die Spirochaeten wiederspiegelt, oder ob, unabhängig von einer vorhandenen Syphilis, eine spezifische Salvarsanwirkung auf die körperlichen Elemente des Blutes ausgeübt wird, und ob diese eine dem Salvarsan eigentümliche oder nur eine allgemeine Arsenwirkung ist.

Nach Hoffmann und Jaffe[1]), Leede[2]) und Siesskund[3]) werden leichtere Fälle von Anämie nach Syphilis und Malaria durch Salvarsan günstig beeinflusst.

Hier ist es zweifelhaft, ob diese Wirkung durch den toxischen Einfluss auf die Krankheitserreger oder durch Anreiz des hämatopoetischen Apparates zustande kommt. Wir sahen keine Beeinflussung der Malariaanfälle bei einem Patienten, der wegen latenter Syphylis mit Salvarsan behandelt wurde (wohl aber stets durch Chinin).

Spiethoff[4]) hatte in einem Falle von schwerer Syphilisanämie keinen Erfolg mit Salvarsan. (Wohl infolge ungenügender Behandlung, der Patient erhielt in einmaliger Dosis 0,4 g Salvarsan).

Bei perniziöser Anämie berichtet nur Bramwell[5]) von dauernder Besserung nach intramuskulärer Injektion.

Andere Autoren sahen nur ganz vorübergehenden Stillstand oder Besserung der Krankheit, meist gar keinen Einfluss, so Friedländer[6]), und Leede[2]). Ähnliches berichten Neubauer[7]), Meidner[8]) und von Torday[9]) bei Leukämie.

Entschieden ungünstige Beeinflussung im Krankheitsverlauf sah von Torday[9]) in einem Fall, weiter berichtete Acuna und Schweizer[10]), dass sie die Entstehung einer lymphatischen Leukämie nach Salvarsan bei einem congenital-syphilitischen Säugling sahen.

Um festzustellen, in welcher Weise das Salvarsan auf die Zusammensetzung des Blutes wirkt, wurde von mir bei 30 Patienten vor und nach wiederholten Salvarsaninjektionen der Blutbefund untersucht.

Von diesen Patienten zeigten 10 unbehandelte, sekundär syphilitische Erscheinungen bei + Wa. R., 6 weitere waren mit Quecksilber vorbehandelt und bei Beginn der Salvarsanbehandlung bei positiver Seroreaktion frei von äusseren Erscheinungen; in 3 Fällen handelte es sich bei positiver Seroreaktion um unbehandelte Syphilis latens,

bei weiteren 3 Fällen um Syphilis congenitalis, Wa. R. +.
„ „ 3 „ „ Syphilis. III. Wa. R. +,
„ „ 3 „ „ Gonnorrhoe Wa. R. 0.
„ „ 1 Fall „ Impetigo contagiosa Wa. R. 0.
„ „ 1 „ „ Urticaria Wa. R. 0;

Meine Untersuchungen erstrecken sich bei sämtlichen Fällen auf die Zahl der weissen Blutkörperchen und ihre Zusammensetzung, bei 17 Fällen auch auf Hämoglobingehalt und Zahl der roten Blutkörperchen.

6 Fälle wurden mit Neo-Salvarsan, die übrigen mit Alt-Salvarsan intravenös behandelt; die Injektionen folgten sich meist im Abstand von 3 Tagen bis zu einer Woche; die Dosen betrugen 0,2 bis 0,6 g Salvarsan — 0,1 g auf 40 ccm Aqua destillata et sterilisata — in alkalischer Lösung.

Die Untersuchung des Blutes wurde möglichst stets zur gleichen Tageszeit unter Ausschaltung der Verdauungshyperleukozytose (nach Sirensky 21—140%, im Durchschnitt 60%) wegen des klinischen Betriebes zwischen 5—7 Uhr nachmittags vorgenommen; in einzelnen Fällen wurde zwei- und mehrfach an einem Tage untersucht.

Bei Frauen waren noch die Blutveränderungen der Menstruation zu berücksichtigen (nach Anna Pölzl 2 Tage vor der Menstruation Anstieg der Erythrozyten bis um $1\frac{1}{2}$ Millionen — der Hämoglobingehalt häufig nicht entsprechend —, dann Abfall, nach 2 Tagen wieder Anstieg).

Das Blut wurde mittels einer spitzen Lanzette aus der mit Äther-Alkohol gründlich gereinigten Fingerbeere entnommen, ohne irgend Druck oder Stauung anzuwenden. (Blut aus gestauter Cubitalvene zeigte starke Erythrozytenvermehrung.) Das Blut wurde in Thoma-Zeiss'scher Mischpipette zur Zählung der Erythrozyten mit Hayem'scher Lösung, bei Zählung der Leukozyten mit $\frac{1}{3}$% Eisessiglösung aufgesogen, unter 200- bezw. 20-facher Verdünnung. Durch 2—3 Minuten langes Schütteln wurde stets für gründliche Mischung gesorgt und mit je einem Tropfen beide Seiten der von Bürcker[11]) angegebenen Zählkammer beschickt; bei Zählung der Leukozyten wurden auf beiden Seiten je 3 qmm ausgezählt und aus dem Mittel die Zahl der Leukozyten im cbmm berechnet. Bei Feststellung der Erythrozytenzahl wurden beiderseits je $(3 \times 13) + 1$ kleine Quadrate ($\frac{1}{400}$ qmm) ausgewählt.

Der Hämoglobingehalt wurde mit dem Hämoglobinometer nach Autenrieth untersucht (normal: 100% Hämoglobin).

Das mit $\frac{1}{10}$ Normalsalzsäure bis zu einer Marke in einem kleinen Glasgefässe verdünnte Blut (20 cmm) wird mit einem über einer Skala verschieblichen Glaskeil verglichen, der eine Testflüssigkeit enthält; bei schätzungsweiser Farbengleichheit wird aus dem Skalenwert der Hämoglobingehalt an einer Kurve abgelesen. Durch die subjektive Bestimmung wird ein Fehler bis zu 5% bedingt, der bei den Ergebnissen zu berücksichtigen ist.

Vor Einleitung der Salvarsanbehandlung fand ich im Durchschnitt bei Syphilis mit frischen Erscheinungen 78% Hämaglobingehalt bei Frauen, also eine geringe Verminderung. (9 Frauen: 67%, 80%, 80%, 80%, 82%, 80%, 80%, 73%, 80%; ein Mann 87%.) Wie sie als Syphilisanämie bekannt und besonders von Konried[13]) beschrieben worden ist. Unsere Fälle sind für diese Frage nicht

verwertbar, da in sämtlichen untersuchten Fällen nur 2 mal der Hämoglobingehalt über 80% betragen hat.

Im Stadium der Latenz verschwindet die Anämie nur ganz allmählich und ist dadurch von den Salvarsanwirkungen leicht zu unterscheiden.

Diese bestehen nach Schwaer[15]), der Blutuntersuchungen an 24 Patienten anstellte, in einer Verminderung des Hämoglobingehaltes um 5 bis 10%, nur in 3 Fällen sah er ein Ansteigen des Hämoglobins. Die Zahl der roten Blutkörperchen ist 7 mal gestiegen, sonst zurückgegangen.

Nach Thevenôt und Brissaud[16]) erfahren die Erythrozyten in einigen Fällen eine 2 bis 3 Tage nach der Injektion beginnende Verminderung; einige Tage später erfolgt meist eine Vermehrung (1000000 bis 1500000).

Mac Kee[17]) berichtet in Tabellenform über die Beziehungen der intravenösen Salvarsaninjektionen zu Änderungen in der Zahl der roten Blutkörperchen; er sah keinen wesentlichen Einfluss. Denn wo keine allgemeine körperliche Reaktion — in Fieber, Erbrechen bestehend — vorhanden war, kam es auch nicht zu einer Verminderung der roten Blutkörperchen und des Hämoglobins.

Dorn[18]) fand, bei 2stündlichen Untersuchungen, 4 Stunden nach der Injektion eine Abnahme des Hämoglobingehaltes bis 20%; nach 24 Stunden sind die ersten Werte wieder erreicht; nach 48 Stunden tritt Vermehrung des Hämoglobins auf. (Im Harn findet er während der ersten 24 Stunden Urobilin und Urobilinogen vermehrt.)

Nach Savnik[19]) trat eine Steigerung der roten Blutkörperchen auf, die in den ersten 24 Stunden schon deutlich erkennbar ist, nach Bardachzi und Klausner.[20]) Sicard und Bloch,[21]) Savnik,[19]) Muto und Sanno[22]) in den nächsten 2—3 Tagen im Maximum 2—2½ Millionen erreicht, sich jedoch im Durchschnitt auf 800000—1000000 (Savnik[19]) hält.

In wenigen Fällen sah Savnik[19]) nach der Injektion ein Gleichbleiben der Erythrozyten.

Yakimoff[24]) sah an Tierversuchen keinen deutlichen Einfluss des Salvarsans auf die roten Blutkörper.

Der Hämoglobingehalt zeigt nach Magal (zit. nach Schmitt[42]) entsprechend der Vermehrung der Erythrozyten einen Anstieg.

Savnik[19]) fand nur in ⅔ der Fälle eine schwache Zunahme des Hämoglobins.

Ferrannini[25]) konnte trotz beträchtlicher Neubildung von Erythrozyten nie einen Einfluss auf den Hämoglobingehalt fest-

stellen, so dass er ein Einwandern hämoglobinarmer Erythrozyten annimmt.

Nach meinen Untersuchungen kommt es im Anschluss an die Injektionen in den meisten Fällen zu einer Verminderung des Hämoglobingehalts, welche nach 1 bis 3 Tagen einsetzt, meist 2—3 Tage bestehen bleibt, um dann allmählich auf den Ausgangswert zurückzukehren und ihn zu übersteigen.

Mehrfache Injektionen vermögen meist keine stärkere Senkung — also eine Cumulierung der Wirkung — zu veranlassen, eher eine Unempfindlichkeit des Organismus gegen die Wirkung des Salvarsans auf das Blut, sodass selbst bei mehrwöchentlicher Behandlung mit 6 und mehrmaliger Injektion nur eine geringe Verminderung des Hämoglobingehaltes von 5 bis 10% entsteht.

Die Dosierung des Salvarsans war bei Männern 0,4 bis 0,6 g, bei Frauen 0,3 bis 0,5 g, in 3 bis 6 tägigen Zwischenräumen, bis zu einer Gesamtdosis von 2,0 bis 3,0 g Salvarsan.

Bei diesem Vorgehen haben wir am Schluss der Behandlung sogar häufig eine geringe Vermehrung des Hämoglobingehaltes gefunden.

Im gleichem Sinne verändern sich die Erythrozytenzahlen, wobei diese häufig früher wieder zur Norm zurückkehren, als der Hämoglobingehalt. Nicht selten erscheint das Hämoglobin prozentual stärker vermindert als die Erythrozyten, bedingt durch eine Verminderung des Färbeindexes — also Austreten von Hämoglobin aus den Zellen (dafür spricht auch das Auftreten von Urobilin und von Urobilinogen im Urin) — oder bedingt durch Einwandern von Zellen geringeren Hämoglobingehaltes (bei gleichzeitigen Zellzerfall) wie auch Ferannini[23]) annimmt.

Die grösste Erythrozytenverminderung tritt 2—4 Tage nach der Infusion auf, während am gleichen Tage, häufig auch am nächsten eher eine Neigung zur Vermehrung zu bemerken ist. Bei der ersten Injektion kam es mehrfach nur zur Verminderung des Hämoglobingehaltes ohne Än-

derung der Erythrozytenzahlen. Bei geringen Salvarsandosen oder sehr kräftigen Individuen übte das Salvarsan scheinbar gar keinen Einfluss auf die Erythrozyten und das Hämoglobin aus. Häufig waren die Veränderungen auch so gering, dass sie durch die technischen Fehlerquellen und normalen Schwankungen bedingt sein konnten. Nach 8 Tagen Intervall war die Erythrozytenverminderung stets ausgeglichen.

Die maximale Senkung von Erythrozyten und Hämoglobin betrug an den nächsten 2 Tagen nach der Injektion bei 17 Fällen.

Tabelle I.

Nr.	Krankheit	Behandlung	Zahl der Erythrozyten vor der Injektion	Zahl der Erythrozyten 1–2 Tage danach	Hämoglobin in % vor der Injekt.	Hämoglobin in % 1-2 Tage danach	Senkung nach 1–2 Tage des Hämoglobins	Senkung nach 1–2 Tage der Erythrozyt.
1	unbeh. Syph. II	Neo-Salv.	4 600 000	4 200 000	80	78	2	400 000
2	„	„	5 300 000	4 500 000	80	67	13	800 000
3	„	Salv.	4 400 000	5 600 000	87	95	Steigerung	
4	beh. Syph. II.	Neo-Salv.	4 300 000	3 600 000	73	57	**16**	700 000
5	„	Salv.	4 300 000	4 800 000	80	72	8	500 000
6	„	„	4 300 000	3 800 000	80	72	8	500 000
7	„	„	4 200 000	3 600 000	80	65	**15**	600 000
8	„	„	5 000 000	4 700 000	82	65	**17**	300 000
9	„	„	4 900 000	3 600 000	80	65	**15**	**1 300 000**
10	„	„	4 500 000	3 600 000	80	72	8	900 000
11	lat. Syph. II	„	4 400 000	3 600 000	82	72	10	800 000
12	„	„	4 000 000	3 600 000	67	65	2	400 000
13	Syph. III	Neo-Salv.	4 600 000	3 700 000	60	62	Vermehr. um 2	**900 000**
14	„	„	4 300 000	4 300 000	82	82	keine Änderung	
15	„	Salv.	5 700 000	4 900 000	nicht untersucht			800 000
16	Syph. cong.	Neo-Salv.	4 700 000	4 000 000	79	79	keine Änderung	700 000
17	Gonnorrhoe	Salv.	4 700 000	4 200 000	80	77	3	500 000

Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass die Erythrozytenzahlen, die nach Türk[25]) normalerweise bei verschiedenen Zählungen ‚zu gleicher Tageszeit vorgenommen' bis um

500 000 zu schwanken pflegen, nur in 10 Fällen = 58% eine grössere Differenz zeigen und zwar mit einem Maximum von 1 300 000 Erythrozyten und 17% Hämoglobingehalt.

Es handelt sich hierbei um eine reine Salvarsanwirkung, unabhängig von einer vorhandenen Syphilis, wie aus Fall 17 (Gonnorrhoe) hervorgeht.*)

Die Vermehrung am Schlusse der Behandlung oder auch, bei längeren Intervallen zwischen zwei Injektionen, 4—6 Tage nach der Infusion, wie sie besonders von Thevenôt und Brissaud[16]), Savnik[19]), Bardachzi und Klausner[20]), Sicard und Bloch[21]), Muto und Sanno[22]) berichtet wird, tritt nur in geringem Grade und durchaus nicht regelmässig auf. Die Erythrozyten sind häufig prozentuell stärker betroffen als das Hämoglobin, (Fall 3, 5, 11 in Tab. II), ja in einigen Fällen findet sich bei erhöhter Erythrozytenzahl ein verminderter Hämoglobingehalt (Fall 7 in Tab. II). In Fall 3 und 14 (Tab. II) trat die Steigerung ohne vorherige Senkung am Tage nach der Injektion ein und hielt an bis zum Schluss der Behandlung.

Die höchsten Steigerungen gegenüber dem Ausgangswert, meist nach 8 Tagen, zum Teil nach mehrfachen Einspritzungen, zeigt Tabelle II:

---

*) Es bleibt natürlich der Einwand, dass es sich hier nicht um eine reine Salvarsanwirkung, sondern nur um eine Wirkung der Salvarsaninfusion handelt. Das würde besonders für Neosalvarsaninfusionen gelten, bei denen höhere Schwankungen verhältnismässig häufiger waren (soweit unsere kleinen Zahlen verwertbar sind). Da ausserdem die stärksten Schwankungen sich nach den ersten Infusionen zeigten, so ist hierfür zu berücksichtigen, dass neben einer hypothetischen Spirochaetenendotoxinwirkung auch Wirkungen mitspielen können, die in geringen, in unseren Fällen sonst nicht zu Tage getretenen Fehlern der Technik (leichte Zersetzlichkeit des Neosalvarsans) beruhen können. Möglich ist ferner auch, dass die Dosierung hier von Einfluss gewesen ist, da stärkere Salvarsandosen zweifellos eher eine schädliche Einwirkung ausüben können als schwächere. Diese Wirkung wird sich bei Erstinfusionen im allgemeinen stärker zeigen müssen als später.

Die Dosierung scheint uns auch nicht gleichgültig zu sein, für die bei uns beobachtete Vermehrung des Haemoglobingehalts und der Erythrozyten.

Tabelle II.

Nr.	Krankheit	Behandlung	Zahl der Erythrozyten vor der Injektion	Zahl der Erythrozyten 3—8 Tage danach	Hämoglobin in % vor der Injekt.	Hämoglobin in % 3-8 Tage danach	Steigerung Hämoglobin	Steigerung Erythrozyt.
1	unbeh. Syph. II	Neo-Salv.	4 600 000	4 800 000	80	84	4%	2 000 000
2	„	„	5 300 000	4 800 000	80	70	keine Steigerung	
3	„	Salv.	4 400 000	5 600 000	87	93	6%	**1 200 000**
4	beh. Syph. II	Neo-Salv.	4 300 000	4 300 000	73	69	keine Steigerung	
5	„	Salv.	4 300 000	5 300 000	80	80	**0%**	**1 000 000**
6	„	„	4 800 000	5 100 000	80	80	0%	300 000
7	„	„	4 200 000	4 700 000	80	72	Vermindert. 8%	500 000
8	„	„	4 600 000	4 900 000	82	85	3%	300 000
9	„	„	4 900 000	4 900 000	80	80	keine Steigerung	
10	„	„	4 500 000	4 900 000	80	82	2%	400 000
11	lat. Syph. II	„	4 400 000	5 300 000	82	85	3%	**900 000**
12	„	„	4 000 000	4 000 000	67	65	keine Steigerung	
13	Syph. III	Neo-Salv.	4 600 000	4 600 000	60	72	**12%**	**0**
14	„	„	4 300 000	4 800 000	82	85	3%	500 000
15	„	Salv.	4 700 000	5 000 000	79	84	5%	300 000
16	Syph. cong.	Neo-Salv.	5 400 000	6 200 000	nicht untersucht			800 000
17	Gonnorrhoe	Salv.	4 700 000	5 100 000	78	85	7%	400 000

Nehmen wir 500 000 Erythrozyten und 5% Hämoglobin also normale Schwankungen an, so werden diese von den Erythrozyten nur in 23.5% überschritten, ebenso vom Hämoglobin (allerdings nicht bei den gleichen Fällen).

Eine Steigerung überhaupt trat in 70.6% der Fälle bezüglich der Erythrozyten, in 58.8% bezüglich des Hämoglobingehalts auf. Das Maximum waren 1 200 000 Erythrozyten, 12% Hämoglobin; letzteres ohne gleichzeitige Veränderung der roten Blutkörperchen.*)

*) Einen deutlichen Einfluss der Menstruation in dem von Anna Pölzl (nach Türk) angegebenen Sinne, konnte ich niemals beobachten; vorkommende Schwankungen von Erythrozyten und Haemoglobin während der Menstruationszeit entsprachen vielmehr den auch sonst nach Salvarsaninjektionen beobachteten.

Eine Polyzythämie, wie sie Weil und Guénot[27]) als einzige berichten, sahen wir niemals auch nur angedeutet.

Weil und Guénot[27]) fanden in einem Falle im Anschluss an eine Salvarsaninjektion von 0,4 g nach 5 Tagen eine abnorm rote Farbe des Venenblutes, die erst nach Monaten verschwand. Gleichzeitig trat bei erhöhter Resistenz gegen Hämolyse eine Hyperglobulie bis zu 7 932 000 Erythrozyten auf. Die Erklärung findet er in einer anregenden Wirkung des Salvarsans auf das Knochenmark.

Bei 5 Injektionen, nach denen zweistündlich untersucht wurde, zeigte sich in den ersten 5 Stunden in 4 Fällen eine deutliche Vermehrung der Erythrozyten und des Hämoglobins, die auch in vielen Abenduntersuchungen solcher, die am Vormittag Salvarsan erhalten hatten, sich erkennen liess. Die Vermehrung stieg in keinem Falle wesentlich über $^1/_2$ Million Erythrozyten (die gleiche Veränderung ergibt sich aus den Tabellen von Dorn[18]).

Eine wertvolle Ergänzung finden diese Befunde nach Salvarsaninjektionen durch Berücksichtigung der durch andere Arsensalze hervorgerufenen Blutveränderungen.

Aus der Toxikologie[27]) ist bekannt, dass akute und subakute Vergiftung mit arseniger Säure und ihren Salzen zu einer schweren Anaemie von sogar perniciösem Charakter führen kann.

Nur bei sehr kleinen Dosen wird das Arsen zu unserem wirksamen Heilmittel bei Blutkrankheiten und zwar nicht durch seine unmittelbare Wirkung auf die Elemente des kreisenden Blutes, sondern durch seine Beziehung zum haematopoetischen Apparat, auf den es im Sinne einer günstigen Umstimmung, eines Anreizes wirkt; bei grösseren Dosen kommt es dagegen zu einer schweren Schädigung des Knochenmarks. Die klinischen Beobachtungen scheinen geradezu gegen eine günstige Beeinflussung des Blutes selbst zu sprechen, denn schon bei sehr kleinen, therapeutischen Dosen wird ein deutliches Sinken der Erythrozytenzahl gefunden.

Hayem[28]) sah bei chlorotischen Mädchen durch Arsen bei genauen Untersuchungen keinen steigernden Einfluss auf die Zahl der roten Blutkörperchen, eher eine Verminderung.

Gaillard sah leichte Verminderung, Cutler und Bradfort ebenfalls, später trat eine geringe Vermehrung auf (nach Bettmann[31]) zitiert.

Delpeuch[29]) fand nach kleinen Arsendosen keinen Einfluss, nach grösseren eine Abnahme der roten Blutkörperchen, nicht eine entsprechende des Hämoglobingehaltes.

Tenoglio sah eine Vermehrung des letzteren und schliesst daraus auf eine Vermehrung der roten Blutkörperchen.

Stierlein[30]) findet ähnlich wie Delpeuch[29]) eine nicht entsprechende Änderung des Hämoglobins und der Erythrocyten, sieht aber bei seinen Versuchen an Kindern stets eine Abnahme der Erythrozyten, nach kurzdauernder Erhöhung.

Über den Einfluss von arsenigsaurem Natron auf das Blut bei subakuter, intravenöser Vergiftung hat Bettmann[31]) an Kaninchen Untersuchungen angestellt. Er findet dabei ähnliche Blutveränderungen, wie wir sie nach Salvarsaninjektionen sehen, und zwar eine Abnahme der Erythrozyten, die aber einen gewissen Grad auch bei wiederholter Injektion nicht übersteigt, solange die jedesmal injizierte Arsenmenge nicht vermehrt wird. Andrerseits trat aber auch keine Gewöhnung in dem Sinne auf, dass während der Injektionen die Erythrozytenzahlen wieder gestiegen wären. Progressiv wurde dagegen die Verminderung bei Anwendung steigender Arsendosen.

Eine spätere Steigerung wurde niemals erzielt, auch nicht bei Anwendung ganz geringer Dosen, höchstens ein Gleichbleiben der Erythrozytenzahl.

Auffallend war, dass vor dem Sinken, einige Stunden nach der Injektion, erst eine kurz dauernde Steigerung auftrat, die besonders stark bei erstmaliger Injektion, auch bei späteren niemals vermisst wurde. Es kommt also unter der Arsenwirkung scheinbar zu einer anfänglichen, wenige Stunden dauernde Erhöhung der zirkulierenden Blutkörperzahl, dann zu einer längeren mässigen Verminderung.

Diese primäre Erhöhung findet sich in ganz geringem Grade auch bei Salvarsaninjektionen wie aus meinen Untersuchungen und aus den Tabellen von Dorn[18]) hervorgeht. Wir dürfen sie wohl auch als spezifische Arsenwirkung ansprechen.

Im ganzen geht aus unseren Untersuchungen und aus der Literatur hervor, dass Hämoglobingehalt und Erythrozytenzahl durch Salvarsaninjektionen im allgemeinen nur vorübergehend und nicht sehr wesentlich beeinflusst werden. Eine ungünstige Wirkung, wenn auch nur vorübergehend, scheint in unseren Fällen durch etwas hohe Dosierung bedingt zu sein. —

Die an sich nicht beträchtliche Steigerung der Erythrozyten unmittelbar nach Salvarsaninjektionen ist dadurch auffallend, weil gleichzeitig sowohl bei Salvarsan als auch bei

arsenigsauren Salzen eine nicht unbeträchtliche Senkung des Blutdrucks eintritt.

Es handelt sich hierbei wohl um Lähmung der Kapillargefässe, wie besonders von Boehm[32]) an arsenigsauren Salzen festgestellt worden ist; nach ihm tritt die Blutdrucksenkung schon wenige Minuten nach der Injektion auf. Ähnliche Ergebnisse hatten Lesser[33]), Loewi[34]) und andere.

Nach Salvarsaninjektionen wurde ebenfalls die Blutdrucksenkung fast stets gefunden, einzelne Autoren berichten allerdings auch von kürzeren oder längeren Steigerungen des Blutdruckes.

Nach Depotinjektionen sahen vorübergehendes Ansteigen des Blutdrucks Braendle und Clingestein[35]) ebenso Treupel[36]) und von Torday[37]) (dieser 10—30 mm Quecksilbersäule); erst vom 2—3. Tage war der Puls kleiner und beschleunigt. Schlesinger[38]) fand nach intramuskulären Injektionen Herabsetzung des Blutdruckes, ebenso in einzelnen Fällen Volk und Lipschütz[39]) und Kren[40]).

Auch wir fanden den Blutdruck in mehreren Fällen um 10 bis 20 mm Hg erhöht, in anderen ebensoviel herabgesetzt (Zieler[41]).

Eine Abhängigkeit der Blutdruckschwankungen von der Art der Zubereitung der Injektionsflüssigkeit ist aus diesem Beobachtungsmaterial nicht zu erkennen (nach Schmitt[42]).

Nach intravenösen Injektionen wurde fast stets eine deutliche Senkung des Blutdrucks gefunden; nur Gennersich[43]) berichtet, er habe bei jungen Leuten in vereinzelten Fällen eine geringe Steigerung ganz im Anfang gesehen; Treupel[36]) u. Levi[44]) finden ebenfalls den Blutdruck anfangs gesteigert, später ist der Puls klein und beschleunigt. Nach Gennersich[43]) begann die Senkung meist nach $^1/_2$ Stunde, betrug bis 20 mm Hg und war meist am andern Morgen verschwunden.

Ein einziger Fall von hoher Blutdrucksteigerung ist von Covisa[48]) beschrieben worden. Vor der Salvarsaninfusion betrug der Blutdruck 138 mm Hg, nach 11 Tagen 136 mm Hg und stieg dann allmählich bis zum 26. Tage auf 215 mm Hg, um dann allmählich wieder abzusinken.

Blutdrucksenkungen sahen dagegen Hausmann[45]), Gorkiewicz[46]) und Sieskind[47]).

Sieskind[47]) untersuchte mit Recklinghausen'schem Tonometer alle 2 Stunden (0,3—0,4 Salvarsan in 200—300 ccm Wasser wurden infundiert) und beobachtete so in der Mehrzahl der Fälle eine

Blutdrucksenkung, die sich über 1—2 Tage erstreckte. Nicht selten setzte unmittelbar nach der Injektion eine inkonstante Drucksteigerung ein, die aber stets bald der Senkung Platz machte. In 20% der Fälle dauerte die Senkung 3 Tage und länger (5 von 20 Fällen). Er sieht den Grund in einer Arsenwirkung. Svenson[49]) und Ulskoff[50]) fanden nach Salvarsaninfusion bei Febrisrecurrens ebenfalls Blutdrucksenkung. Nach Svenson[49]) begann die Senkung 3 Stunden nach der Infusion, erreichte ihren höchsten Wert nach 9 bis 12 Stunden und betrug meist 15 bis 20 mm Hg, in einigen Fällen mehr, in zwei Fällen sogar 55 mm Hg, so dass der Blutdruck auf 60 mm Hg sank. Schon am nächsten Tage ging die Blutdruckkurve wieder in die Höhe und erreichte meist nach 2—3 Tagen ihren ursprünglichen Wert wieder, in wenigen Fällen erst nach Ablauf einer Woche.

Bei diesen Untersuchungen muss der Einfluss des Temperatursturzes wärend der Krise bei Recurens berücksichtigt werden, welcher nach Feststellungen des Autors eine Blutdrucksenkung von 5—10 mm Hg veranlasst.

Auch von uns wurde der Blutdruck nach intravenösen Salvarsaninjektionen gleichzeitig mit den Blutuntersuchungen und ausserdem noch bei weiteren einigen hundert Infusionen mit dem von Riva-Rocci angegebenen Quecksilbermanometer mit Armmanschette gemessen. Wir fanden fast stets Senkung von 10 bis 20 mm Hg, die aber am nächsten Tage meist wieder ausgeglichen war. Steigerung wurde nur in einem Falle gesehen (Fall 4 in Tab. III).

Vorübergehende Steigerung war in einigen Fällen unmittelbar nach der Injektion vorhanden, jedoch trat auch hier im Lauf von 1 bis 3 Stunden die Senkung auf. Bei wiederholter Injektion wurde später der Blutdruck meist geringer beeinflusst. Im Fall 19 kehrte der Blutdruck nach anfänglicher Senkung vorübergehend zum Anfangswert zurück, blieb dann aber dauernd 20 mm Hg niedriger, ähnlich war Fall 23.

Tabelle III.

Fall 4 = unbeh. Syph. II.

Blutdruck in mm Hg.

	7. V.	8. V.	10. V.	2. Inj. Neo-Yobha = 1.5 Neo-Salv.	20. V.
unmittelb. vor d. Inj. (0.5 Salv.)	115/20	125/30	120/25		135/40
6 Std. nach d. Inj.	130/35				

Fall 19 = lat. Syph. II.

	29. VII.	2. VIII.	14. VIII.
unmittelbar vor d. Inj. (0.3 Salv.)	130/35	110/15	100/5
„ nach „ „	110/15		
6 Std. „ „ „	110/15		
24 „ „ „ „	125/30		
36 „ „ „ „	130/35		

Fall 23 = Syph. III.

	7. IV.	12. IV.	14. IV. Inj. 0.4 Salv.	17. IV.
unmittelb. v. d. Inj. (0.6 N.-Salv.)	100/95	85/90	85	80/85
„ n. „ „	100		85/80	
6 Std. „ „ „	80/85		70/75	
24 „ „ „ „	85		85/90	

Störungen am Herzen bezw. an den Gefässen konnten als Ursache nicht nachgewiesen werden, so dass wir irgendwelche Schlüsse aus diesen vereinzelten Beobachtungen nicht ziehen können.

Die eingespritzte Flüssigkeitsmenge spielt jedenfalls bei der Blutdruckveränderung nur eine geringe Rolle, da selbst bei Zuführung von 1 Liter und mehr Flüssigkeit in die Gefässe der Druck durch Erschlaffung des Tonus

im Lauf von kaum einer Stunde, nach kurzer Steigerung auf die Norm, zurückkehrt (Pawlow). —

Als Folge der Blutdruckverminderung wäre nach Cohnheim und Zuntz[51]) eine Verminderung der roten Blutkörperchen zu erwarten. Tritt also trotzdem im Anschluss an die Infusionen zunächst eine Blutkörperchenvermehrung auf, so kann der verminderte Blutdruck nicht die Ursache sein, sondern die Vermehrung muss durch ein Einwandern von Erythrozyten in die Blutbahn bedingt sein.

Vielleicht ist hierauf ein spezifischer Reiz des Arsens von Einfluss, zusammen mit der verringerten Blutgeschwindigkeit infolge der Gefässerschlaffung. Daneben übt das Salvarsan auf die roten Blutkörperchen augenscheinlich eine hämolytische Wirkung aus, wie neben der Hämoglobin- und Erythrozytenverminderung am nächsten Tage nach der Infusion aus dem Auftreten von Urobilin und Urobilinogen im Urin hervorgeht.

Savnik[19]) hat bei 24 von 30 Kranken 24—48 Stunden nach der Salvarsaninjektion deutlich positive Urobilinreaktion im Harn gefunden.

Stühmer[52]) fand nach jeder Neosalvarsaninjektion schwache Urobilinreaktionen im Urin, ähnlich Michelli und Quarelli[53]) und Schreiber[54]).

Dorn[18]) sah häufig am nächsten Tage nach der Injektion deutlich positive Urobilinreaktion.

Schoenborn[55]) fand bei unseren Patienten (50 Fälle mit 93 Injektionen) in 64,13% der Injektionen Gallenfarbstoffe im Harn, und zwar bei Männern (28) in 82%, bei Frauen (16) in 56,3%, bei 6 Kindern in 50% der Fälle; bei wiederholten Injektionen trat in 68,1% eine Steigerung der Reaktionen auf Gallenfarbstoffe ein, und zwar wurde in 12 Fällen Bilitubin nachgewiesen, meist sehr schwach und nur in 4 Fällen deutlich); Urobilin fand sich 14 mal, Urobilinogen 29 mal.

In keinem Fall war ein Ikterus vorhanden. Der häufig berichtete Ikterus (Weiler[56]) Klausner[57]) Hofmann[58]) u. v. a.) dürfte auf einer Schädigung des Leberparenchyms durch das Salvarsan und einem dadurch bedingten katarrhalischen Zustand in der Leber mit Hyperproduktion von Galle verursacht sein (Schmitt[42]) und nicht durch Erythrozytenzerfall.

Klein[59]) ist der Meinung, dass auch eine hämolytische Urobilinurie nur durch einen weit stärkeren Blutkörperchenzerfall veranlasst werden könnte, als wir nach Salvarsaninjektionen zu sehen gewohnt sind.

Ebenso sah Ferrannini[28]) in vitro niemals, selbst bei hochkonzentrierten Salvarsanlösungen, eine Auflösung oder Veränderung der Qualität der roten Blutkörper.

Wahrscheinlich wirken Leberreizung und Erythrozytenauflösung zusammen die Urobilinurie herbeizuführen.

Nach den von uns und anderen Autoren gefundenen Zahlenwerten für rote Blutkörperchen müsste demnach mit dem Erythrozytenzerfall eine vermehrte Einschwemmung roter Blutkörperchen in das Gefässystem Hand in Hand gehen. Beide Prozesse scheinen sich allerdings unter gewöhnlichen Umständen in engen Grenzen zu halten, denn wir konnten niemals kernhaltige rote Blutkörperchen als Zeichen einer sehr gesteigerten Neubildung nachweisen.

Die weissen Blutkörperchen wurden in 24 Fällen nach intramuskulären, in 30 Fällen nach intravenösen Injektionen gezählt und bei letzteren wurde auch die Formel im Trockenpräparat festgestellt. (Türk[25]), Naegeli[60]), Grawitz[61]).)

Die Trockenpräparate wurden durch gleichmässigen Ausstrich mit geschliffenem Deckglas auf mit Alkohol-Äther sorgfältig gereinigtem Objektträger hergestellt und nach dem Lufttrocknen (2—3 Std.) mit Eosin — Methylenblau (May-Grünwald) gefärbt. — Anfangs benützte ich eine Lösung der „Soloid"-Tabletten von Wellcome, Bourrough u. Co., womit ich leidliche Färbung nur bei angesäuertem Wasser erzielte; sehr gute Färbungen sah ich später beim Gebrauch von May-Grünwald Farbstoffen von Grübler.

Es wurden stets 300—500 Leukozyten auf drei Objektträgern ausgezählt, so dass eventuelle Fehler in der Verteilung sich ausgleichen mussten. Es wurden getrennt gezählt:

1. polymorphkernige, neutrophile Leukozyten, 2. Lymphozyten, 3. grosse, mononukleäre und Übergangs=Zellen, 4. eosinophile Leukozyten, 5. Mastzellen.

Myelozyten wurden nur in einem Falle (0,5 %) gefunden, zugleich mit einer stärkeren Vermehrung der grossen mononukleären Zellen (12 %); sonst wurden in keinem Falle pathologische Blutzellen gesehen. Grosse Lymphozyten

fanden sich in vereinzelten Fällen; sie wurden den Lymphozyten zugerechnet und nicht getrennt rubriziert, da wegen der nicht selten bei Färbung mit „Soloid"-Tabletten-Farblösung eintretenden Schrumpfung der Zellen die Differenzierung schwierig war. Ebenso mögen hierdurch die Verhältniszahlen zwischen Lymphozyten und grossen mononukleären Formen zugunsten der Lymphozyten etwas verschoben sein. Jedenfalls kommen meine Werte für grosse mononukleäre und Übergangsformen im allgemeinen denen Türks[25]) (3—5%) bedeutend näher als den Zahlen von Hauck[63]), der als Durchschnitt bei normalem Blut 9%, bei Syphilis II 14% angibt.

Bei der Identifizierung der Lymphozyten wurde vor allem das Verhalten des Kerns in Bezug auf Grösse, Gestalt und Färbbarkeit berücksichtigt, dagegen von der Grösse und Färbbarkeit des Protoplasmasaums ganz abgesehen. Letzterer ist bei May-Grünwald-Färbung meist ganz schmal und dunkel gefärbt; in einzelnen Fällen dagegen sieht man auch typische, dunkelgefärbte Lymphozytenkerne in einem massigen, ganz leicht basophil gefärbten Protoplasma eingebettet, dabei ist keine Granulierung sichtbar. Im Gegensatz dazu sind die Kerne der mononukleären und Übergangsformen heller gefärbt, von plumper unregelmässiger, bezw. mondförmiger Gestalt. Häufig ist als ein Zeichen des Zerfalls die Abgrenzung des Kerns gegen das Protoplasma und desselben gegen die Umgebung verwaschen; der Kern ist dann oft schollig zerfallen.

Aber hier gibt es selbst bei sorgfältiger Technik in Grösse und Färbbarkeit sicher Übergänge, deren Differenzierung, ob grosse Lymphozyten oder grosse mononukleäre Zellen unmöglich erscheint.

Hauck[62]) und Bettmann[31]) sehen die Übergangsformen und grossen mononukleären Zellen als Zerfallsformen der weissen Blutkörper an.

Nach Türk[26]) beträgt die Zahl der Leukozyten normalerweise 6 bis 8000, und zwar sind

65 bis 75% polymorphkernige Leukozyten,
20 „ 25% Lymphozyten.

3 bis 5% grosse mononukleäre und Übergangsformen,
2 „ 3% eosinophile Formen,
0,25 „ 0,5% Mastzellen.

Durch sekundäre Syphilis wird nach Rille[63]) eine beträchtliche Zunahme der neutrophilen Leukozyten, bei papulösen Exanthemen auch der eosinophilen Zellen hervorgerufen. Als das Auffallendste bezeichnet er eine beträchtliche Zunnahme der grossen mononukleären Leukozyten, die er auf Lymphdrüsenreizung und ungenügende Ernährung des Organismus zurückführt.

Hauck[62]) setzte diese Vermehrung der „Auflösungsformen" auf 14,1% fest und sah ausserdem, ebenso wie Sabracès (12000 bis 15000) und Labbé und Besançon (9000—24000) eine Vermehrung der Leukozytenzahl.

Neumann[12])[14]) und Konried[13]) berichten bei sekundärer Syphilis ebenfalls, dass häufig eine mässige Hyperleukozytose auftritt.

Die Blutformel beträgt nach Hauck[61]) bei Syphilis II
61,7% polymorphkernige, neutrophile Leukozyten,
20,3% Lymphozyten,
14,1% grosse mononukleäre Zellen (Auflösungsformen?),
3,2% eosinophile Leukozyten,
0,55% Mastzellen.

Die „Auflösungsformen" sollen nach Besançon und Labbé bei allen Infektionskrankheiten (Typhus, Pneumonie, Masern etc.) vermehrt sein, besonders in der Rekonvaleszens. Sie sind dabei ebenso wie bei Syphilis wohl infolge Schädigung der Zellen durch Toxine bedingt; in der Rekonvaleszens sind sie vielleicht ein Zeichen der beendeten Phagozytose.

Bei frischer Syphilis (10 Fälle) fand ich keine Vermehrung der Leukozyten (7000, bei der geringen Zahl der Untersuchungen natürlich nicht beweisend). Die Zahl der polymorphkernigen Leukozyten betrug 63,3% (Hauck[62]) 61,7%) die Auflösungsformen waren nicht vermehrt (Tabelle IV), so dass als einziger Befund eine geringe Verminderung der Leukozyten und Vermehrung der Lymphozyten bestand.

Im Anschluss an Mercurbehandlung fand Hauck[62]) eine leichte Verminderung der Lymphozyten und eine Neigung der eosinophilen und basophilen Leukozyten zu höheren Werten. Die Gesamtzahl der Leukozyten war nicht wesentlich verändert.

Reiss[64]), Biegansky[65]) und Wilbouszewicz[66]) sahen eine dauernde Abnahme der Leukozytenzahlen während der Behandlung und nur nach Calomel eine Erhöhung.

Neumann[14]) und Konried[13]) beobachteten wie Hauck[62]) und wir selbst bei frischer Lues eine Vermehrung der Lymphozyten

und Abnahme der polymorphkernigen Leukozyten; während der Quecksilberkur trat darauf Vermehrung der Leukozyten und Verminderung der Lymphozyten auf. Die eosinophilen Zellen blieben in ihrer Zahl unverändert. Diese einander widersprechenden Angaben beruhen vielleicht auf den verschiedenartigen Quecksilberpräparaten, die angewandt wurden.

Nach Oppenheim und Loewenbach[67]) ist die Zahl der Leukozyten und ihre Zusammensetzung während einer Hg-Kur nur unwesentlichen Schwankungen unterworfen.

Bei unseren mit Quecksilberinjektionen vorbehandelten 6 Fällen war die durchschnittliche Leukozytenzahl 8 900, also ein wenig erhöht, dabei bestand eine mässige Lymphozytose, so dass die polymorphkernigen Zellen auf 58,3 % vermindert waren. Die Auflösungsformen waren gering erhöht.

Tabelle IV.

Die Durchschnittszahlen der Leukozyten vor den Salvarsan-Injektionen.

Zahl der Fälle und Krankheitsbezeichnung	Leukozytenzahl	Leukozytenformel in %				
		pol. L.	Lymph.	gr. mon. L.	eos. L.	bas. L.
10 Fälle unbeh. Syph. II	7 000	63.3	28.7	5.7	1.9	0.5
6 „ beh. Syph. II	8 900	58.3	32.0	7.7	1.8	0.2
3 „ Syph. lat. II	8 600	68.9	25.6	3.8	1.3	0.5
3 „ Syph. cong.	9 500	61.1	27.3	8.2	3.1	0.5
3 „ Syph. III	5 900	67.6	23.4	6.8	3.8	0.4
3 „ Gonnorrhoe	9 800	73.4	19.5	3.3	3.0	0.3
1 Fall Urticaria	9 000	73.3	20.7	3.3	2.0	0.7
1 „ Impetigo	8 000	69.3	25.3	3.3	1.7	0.3

Der Einfluss, den das Salvarsan auf die weissen Blutkörperchen ausübt, wird in der Literatur verschieden angegeben; die meisten Autoren sahen wohl eine Hyperleukozytose, einige daneben noch eine Abnahme der Leukozyten oder nur diese.

Schon nach intramuskulärer Injektion beobachteten Braendle und Clingestein[35]) ein wenig beträchtliches An-

steigen der Leukozyten (bis 15000) am nächsten Tage nach der Injektion. Nach zwei bis drei Tagen war der Ausgangswert wieder erreicht.

Alt[68]) sah die gleiche Leukozytose nach Salvarsan und, Arsenophenylglycin auftreten, Fraenkel und Grouven[69]) Herxheimer[70]) (dieser nach subkutaner Injektion), von Torday[67]) berichten von Leukozytose (bis 17000).

v. Hösslin[71]) fand Leukozytose bis 20000, Mac Donagh[72]) sogar 30000 (nach intramuskulärer Injektion).

Savnik[19]) fand eine durchschnittliche Vermehrung um 8—12000 (auch nach intravenöser Injektion). Im allgemeinen etwas geringere Werte werden für intravenöse Injektionen angegeben.

Nach Spiethoff[4]) und Brasch[73]) beginnt der Anstieg kurz nach der Injektion und ist meist 12 Stunden nach der Injektion sehr deutlich (bis 17000).

Ferrannini[23]) sah bei seinen Versuchen an Kaninchen ebenfalls eine deutliche Vermehrung der Leukozyten, aber nur bei geringen Dosen, sonst Verminderung.

Nach intramuskulärer Injektion beobachtete Dorn[18]) in 66% Vermehrung der Leukozyten (nach 2—3 Stunden), dann Rückkehr zur Norm, nach 2—3 Tagen erneuter Anstieg in 56% der Fälle. Nach intravenöser Injektion trat nur in 43% Leukozytose auf; hier sei sie abhängig von vorhandener frischer Syphilis.

Im Gegensatz dazu stehen die Untersuchungen einer ganzen Reihe anderer Autoren.

Mac Kee[17]) sah nur unwesentliche Schwankung der Leukozytenzahl, Sicard und Bloch[21]) fanden nach intramuskulärer Injektion keine Veränderung der Leukozyten, Waewiorowsky[74]) nach intravenöser und subkutaner stets Verminderung, zuweilen bis auf die Hälfte; Thevenôt und Brissaud[16]) bemerkten nach intravenöser Injektion keine nennenswerte Veränderung der Leukozyten, eher Verminderung als Vermehrung.

Schwaer[15]) findet die Leukozyten bald gestiegen, bald zurückgegangen.

Savnik[19]) beobachtete in einigen Fällen Sinken der Zahl der weissen Blutkörperchen in den ersten 24 Stunden nach der Injektion, erst nach 2—3 Tagen trat eine Vermehrung auf. Nach ihm ist das Maximum der Vermehrung gewöhnlich erst 8—14 Tage nach der Injektion erreicht, nach Truffi[75]) am 3.—4. Tage.

Yakimoff[24]) fand bei seinen an Ratten und Mäusen ausgeführten Tierversuchen, dass bei sehr grossen Salvarsandosen mehrtägige Senkung der Blutkörperchenzahl auftritt, bei kleineren Gaben nach kurzer Verringerung eine mehrtägige Leukozytose folgt.

Leukozytenvermehrung nach intramuskulärer Injektion (meist in neutraler Suspension) wurde bereits schon früher aus unserer Klinik kurz veröffentlicht (Zieler)[41]). Es wurden damals 24 Fälle genauer hierauf untersucht.

Tabelle V.

	Zahl der Leukozyten vor d. Inj.	24 Std. n. d. Inj.		
1.	7 400	9 500		
2.	9 000	10 300		
3.	7 000	11 000		
4.	6 500	12 000	4 Tage später 12 000	
5.	6 700	10 000		7 Tage später 8 000
6.	6 300	**20 000**		
7.	10 000	13 000		
8.	8 500	10 000		
9.	6 100	7 600		
10.	4 800	**13 000**	5 Tage später 7 300	
11.	7 400	9 500		
12.	7 500	**16 000**		10 Tage später 8 400
13.	8 500	12 500		
14.	6 400	7 900		
15.	8 000	10 000		

In 15 Fällen ist also eine Vermehrung der Leukozyten vorhanden, davon bei 11 Fällen über 2 000
4 „ „ 5 000
1 Fall „ 10 000

	Zahl der Leukozyten vor d. Inj.	24 Std. n. d. Inj.
16.	8 300	9 000
17.	9 000	9 000

	Zahl der Leukozyten vor d. Inj.	24 Std. n. d. Inj.
18.	11 000	11 200
19.	8 000	7 800

in 4 Fällen Gleichbleiben,

20.	10 000	8 000
21.	9 500	8 000
22.	8 000	6 000
23.	18 000	16 000

in 4 Fällen ganz unbedeutende Verminderung,

[24.

vorher Yohainj.	1 Tg. danach	3 Tg. danach	5 Tg. danach Yohainj.	2 Tg. danach
8 400	9 600	4 600	5 900	10 000

nach Yoha trat geringer Anstieg nach der ersten Injektion, dann länger dauernde Senkung der Leukozyten auf, ähnlich dem Befund von Wiewiorowsky[75]). Allgemeine Schlüsse sind hieraus nicht zu ziehen.]

Im Ganzen ist eine Vermehrung in 65,2 % (Dorn[18]) 66 %), Gleichbleiben und Verminderung in je 17,4 % eingetreten.

Bei diesen Fällen, die schon am gleichen oder nächsten Tage die Vermehrung zeigen, darf man diese wohl als zum Teil allgemeine Salvarsanwirkung ansprechen, nicht nur durch lokale Reizung des Gewebes bedingt, zumal da intravenöse Injektion den gleichen, wenn auch meist geringeren Einfluss ausübt. Bei länger dauernder Leukozytose, besonders wenn sie erst am 3. oder 4. Tage einsetzt, muss angenommen werden, dass sie durch die Gewebsnekrose und entzündlichen Erscheinungen am Ort der Einspritzung zum grössten Teil bedingt wird.

Wohl nicht ganz so hoch im allgemeinen, aber ziemlich regelmässig war Hyperleukozytose nach intravenöser Salvarsandarreichung, die mit Weintraut'schem Glaszylinder oder Schreiber'scher Spritze bei einiger Technik sich stets ohne Infiltrat (und ohne Freilegung der Vene) ausführen lässt (also ohne jede lokale

entzündliche Reizwirkung). Diese Vermehrung ist stärker bei Syphilis II mit frischen Erscheinungen (von Dorn[18]) beobachtet), tritt aber nach meinen Untersuchungen in geringerem Grade stets auf. Besonders stark sah sie Dorn[18]) bei einem Patienten mit Mittelohreiterung als Folge einer Salvarsaninjektion; ich beobachtete hohe Steigerung bei 3 mit Salvarsan behandelten Gonorrhoepatienten, die keinerlei Symptome einer Syphilis darboten. Vielleicht liegt hier die Ursache in der durch die Eiterung bedingten erhöhten Tätigkeit und Reizbarkeit des haematopoëtischen Apparates.

Tabelle VI.

Hyperleukozytose 5 bis 24 Std. nach der I. Injektion.

Fall	Krankheit	Leukozytenzahl vor der Inj.	Leukozytenzahl nach der Inj.	Vermehrung der Leukozyten
1	Lues II	7 000	9 200	2 200
3	„	6 000	9 800	3 800
4	„	7 800	10 600	2 800
5	„	7 400	10 400	3 000
6	„	5 000	11 000	**6 000**
7	„	7 000	9 200	2 200
9	„	6 000	9 800	3 800
10	„	7 800	10 600	2 800
11	„	7 400	10 400	3 000
13	beh. Lues II	7 400	8 300	9 00
14	„	7 500	8 500	1 000
16	„	8 600	9 400	8 00
19	lat. Lues II	6 800	12 200	5 400
21	Lues III	7 800	11 000	3 200
24	„	6 600	13 800	**7 200**
26	Gonn.	6 800	16 000	**9 200**
27	„	13 000	17 300	4 300
29	Urt.	9 600	15 200	5 600
30	Impet.	8 000	10 200	2 200

Eine Abhängigkeit dieser Vermehrung von einer Temperatursteigerung ist nicht ersichtlich, da sie auch eintritt,

wenn Fieber, wie in der Regel, fehlt. Sehr auffällig ist allerdings der gleichzeitige Temperaturabfall bei Fall 24.

Tabelle VII.

Fall 24.

		v. d. Inj.	7 Std. n. d. Inj.	9 Std. n. d. Inj.
1. Inj. 0,6 Salv.	Leukozyt.	6600	13800	8600
	Temperatur	36,8°	38,6°	37,2°
2. Inj. 0,6 Salv.	Leukozyt.	6800	10200	6800
	Temperatur	36,6°	37,9°	37,1°

Bei mehrfachen intravenösen Injektionen zeigen die späteren einen immer geringer werdenden Anstieg der Leukozyten. Trotzdem kam es natürlich vor, dass in einzelnen Fällen nach der zweiten und dritten Infusion eine Steigerung gefunden wurde, nach der ersten dagegen nicht. Der Grund hiefür liegt dann wohl darin, dass die erste Steigerung zwar vorhanden war, aber zwischen zwei Untersuchungen lag. Die Vermehrung tritt meist nach 3 bis 5 Stunden auf und ist häufig nach 9 Stunden schon wieder völlig verschwunden.

Da meist nur 1 oder 2 mal am Tage untersucht werden konnte, so musste häufig der richtige Zeitpunkt verpasst werden.

In den Fällen, bei denen 2 stündlich untersucht wurde, war die Steigerung stets vorhanden. (Fall 24, nach 4 Injektionen, Tabelle VII und Fall 26 Tabelle, VIII.)

Tabelle VIII.

Fall 26.

vor d. Inj.	Inj. v.	3 Std.	6 Std.	9 Std. n. d. Inj.
6800	0,5 Salv.	16000	10800	9700

Im Anschluss an die Leukozytose tritt im Allgemeinen eine mehr oder minder ausgesprochene Leukopenie ein, (Tabelle IX, Fall 2) die einige Tage anhält. In wenigen Fällen folgt nach 2—3 Tagen eine neue Leukozytose; meist ist nach 3 Tagen der Anfangswert wieder erreicht.

Tabelle IX.

Fall 2.

9. V.	10. V.	13. V.	15. V.
	Inj. 0,5 Salv.		
8500	9600	4600	7900

Fall 7.

29. IV.	30. IV.	1. V.	2. V.	3. V.
	Inj. 0,4 Salv.			
6000	9000	7000	11000	14000

Fall 9.

27. VI.	9 Std. n.	28. VI.	31. VI.	2. VII.
Inj. 0,4 Salv.				
6000	9800	6400	7400	10800

Fall 26.

10. VII.	3 Std. n.	11. VII.	12. VII.
Injekt. 0,5 Salv.			
6800	16000	6400	9800

In anderen Fällen wieder kommt es zu einer staffelförmigen Steigerung der Leukozyten.

Tabelle X.

Fall 9.

5. VIII.	Inj. 0.5 Salv.	7 Std. p. m.	6. VIII.	10. VIII.
6800		9300	9500	10800

Fall 11.

27. I.	Inj. 0.4 Salv.	7 Std. p. m.	28. I.	29. I.
7400		10400	10800	11500

Fall 12.

28. I.	Inj. 0,4 Salv.	29. I.	30. I.	31. I.
10800		9400	11400	10000

Fall 14.

29. 1.	Inj. 0.3 Salv.	30. I.	1. II.	4. II.
7500		8500	9200	10200

Fall 28.

14. VIII.	Inj. 0.5 Salv.	15. VIII.	16. VIII.	20. VIII.
9800		9800	10700	11900

Bei länger dauernder Salvarsanbehandlung lässt sich bei der Mehrzahl der Patienten eine deutliche Neigung zur Leukopenie beobachten, die auch durch neue Injektionen nicht mehr unterbrochen wird.

Tabelle XI.

Fall 3.	2. V.	1.7 Salv.	12. V.
	8 000		4 600
Fall 7.	27. I.	3.8 Salv.	30. V.
	7 000		3 800
Fall 12.	28. I.	2.4 Salv.	19. II.
	10 800		4 600
Fall 13.	27. I.	1.0 Salv.	11. II.
	8 200		5 200
Fall 15.	30. I.	1.9 Salv.	20. II.
	11 200		3 900
Fall 17.	3. II.	1.6 Salv.	19. II.
	8 000		5 000
Fall 20.	12. II.	1.2 Neo.-Salv.	6. III.
	4 400		3 000

Bei Aussetzen der Salvarsanbehandlung pflegt jedoch die normale Leukozytenzahl in längstens einer Woche wieder erreicht zu werden.

Kurz zusammengefasst fanden wir bei intramuskulärer und etwas schwächer bei intravenöser Salvarsaninjektion Hyperleukozytose, die nach intravenösen*) Injektionen von Leukopenie gefolgt wird. Die Leukopenie wird umso ausgeprägter, je häufiger injiziert wird. Nach einmaliger Injektion kehrt der Leuko-

*) Nach intramuskulären Injektionen haben wir keine längeren Untersuchungen angestellt, es scheint aber, dass auch diese eine Leukopenie erzeugen können. (Tabelle V, Nr. 24.)

zytenwert nach spätestens 3 Tagen zur Norm zurück, oder übersteigt ihn.

Yakimoff[24]) hat versucht, aus den Leukozytenänderungen für die Wirkung des Salvarsans eine Erklärung zu finden.

Er sah bei seinen Tierversuchen bei Verwendung grosser Dosen mehrere Tage Leukopenie, dabei ein Ansteigen des Prozentsatzes der neutrophilen, multinukleären Zellen und Sinken der Zahl der Auflösungsformen. Bei geringeren Dosen trat einige Tage anhaltende Leukozytose, geringe Zunahme der neutrophilen Zellen und sofortige Abnahme der Auflösungsformen ein. Der Zunahme ging meist ein kurzes Stadium von Verringerung — eine Hemmung der blutbildenden Organe — voraus. Bei kleinen Dosen kann letztere allein vorkommen.

Bei mit Spirochaeten Daltoni und Trypanosoma Gambiense infizierten Tieren bewirkte es verschieden starke Hyperleukozytose, zugleich mit Polynukleose und Abnahme der Auflösungsformen.

Die Wirkung auf die geformten Blutelemente besteht nach seiner Meinung in zwei Momenten:

1. Wirkt das Salvarsan auf das Blut selbst, indem es die vorhandenen Elemente schneller auflöst, was in der Abnahme der Gesamtzahl der Leukozyten und der Auflösungsformen seinen Ausdruck findet, indem es also eine reinigende Wirkung ausübt;

2. hat es auf die blutbildenden Organe anfangs einen hemmenden Einfluss, was eine mehr oder minder ausgesprochene Leukopenie (in der ersten Phase, wo im Blute die Reinigung vor sich geht) zur Folge hat, sodann einen reizenden, stimulierenden Einfluss, als dessen Ergebnis die Hyperleukozytose und das Auftreten neuer junger Elemente zu betrachten ist (regenerierende Wirkung des Salvarsans).

Diese Erscheinungen hängen ohne Frage mit der Zerstörung der Blutparasiten und zwar mit zwei Arten derselben, der Trypanolyse und der Phagozytose zusammen, von denen bei ersterer die Säfte des Organismus, bei letzterer die Zellen hauptsächlich beteiligt sind (nach Schmitt[34]).

Ähnliche Resultate hatte Pawlow[76]) an Hunden: zugleich mit Hyperleukozytose treten junge Zellformen und Übergangsformen auf.

Ganz andere Ergebnisse, die sich häufig widersprechen, haben die Blutuntersuchungen der Klinik gehabt. Jedenfalls erscheinen sie nicht eindeutig, wie an Tieren.

Sicard und Bloch[21]) fanden keine Vermehrung der polymorphkernigen Zellen, sondern nur Vermehrung der mononukleären Formen. Sie zählten mehrere Tage nach der Injektion.

Waewiorowsky[74]) sah ebenfalls vermehrte Zahl der Lymphozyten.

Dagegen fanden Thevenôt und Brissaud[16]) in vielen Fällen Abnahme der mononukleären Formen.

Leukozytose mit neutrophiler Polynukleose wurde von Spiethoff[4]), Sieskind[8]), Schwaer[15]), Savnik[19]) gesehen. Ferrannini[23]) dagegen sah vorübergehende Vermehrung der Lymphozyten bei geringer Vermehrung der Leukozytenzahl.

Schwaer[15]) fand in allen Fällen ein Ansteigen der polynukleären Formen, bei schwankendem Verhalten der absoluten Leukozytenzahl.

Wiewiorowsky[77]) versucht ebenfalls eine Erklärung zu geben für das wechselnde Auftreten von Lymphozytose, die einen Zustand von Hemmung des Blutbildungsapparates darstellt und in anderen Fällen von Polynukleose, dem Zustand der Reizung. Dieser Reizungszustand trete nur auf, wenn sich der Körper vor der Salvarsaninjektion im Hemmungszustande (hier unter dem Einfluss der Spirochaetentoxine) befunden habe. Dagegen bei vorbehandelten Personen habe sich das Blut schon der Norm genähert, das Salvarsan finde keine genügende Zahl von Spirochaeten zur Verankerung vor und entfalte nun eine organotrope Wirkung, die sich als Hemmung äussere.

So erfuhr nach mehreren Injektionen die Gesamtzahl der Leukozyten stets eine Verringerung, bisweilen bis auf die Hälfte. Abnahme der polymorphkernigen Leukozyten und eosinophilen Leukozyten trat gleichzeitig ein; die jungen Zellformen vermehrten sich.

Vermehrung der eosinophilen Zellen wurde nur selten und dann geringfügig beobachtet, so von Sieskind[8]), Mc. Donagh[72]) und Savnik[19]).

In einzelnen Fällen waren sie auch vermindert wie Waewiorowsky[74]) und Savnik[19]) berichten.

Vermehrung der Mastzellen hat nur Savnik[19]) gesehen (bis 2%).

Meine Auszählungen der einzelnen Blutelemente im Trockenpräparat ergaben ein Ansteigen der polymorphkernigen Leukozyten während der Leukozytose und auch ohne diese 3 bis 24 Stunden nach der Injektion, dann relative Zunahme der Lymphozyten zugleich mit mehr oder weniger starker Neigung zu Leukopenie. Guten Einblick geben die Durchschnittszahlen in

Tabelle XII.

Fall 1—10.

unbeh. Syph. II	pol. Leuk.	Lymph.	gr. mon.	L. eos.	L. Mast.
a) vor der Behandlung	63.3	28.7	5.7	1.9	0.5
b) während der Leukozytose . . .	72.9	19.9	3.8	3.0	0.5
c) während der grösst. Mononukleose, häufig verbunden mit Leukopenie	52.8	35.5	6.9	4.3	0.5

Fall 11—16.

beh. Syph. II					
a) vor der Behandlung	58.3	32.0	7.7	1.8	0.2
b) während der Leukozytose . . .	64.8	25.8	6.6	2.2	0.4
c) während der grösst. Mononukleose, häufig verbunden mit Leukopenie	46.5	39.4	9.7	3.4	1.0

(c bezieht sich für Fall 1—16 auf die Zeit nach 4 bis 5 maliger Salvarsaninjektion von 0.3—0.5 gr.)

Fall 17—19.

lat. Syph. II					
a) vor der Behandlung	68.9	25.6	3.8	1.3	0.5
b) während der Leukozytose . . .	74.0	18.4	5.6	1.2	0.7
c) während der grösst. Mononukleose, häufig verbunden mit Leukopenie, nach 3—4 Inj. Salv. 0.3—0.5 gr.	53.1	36.2	6.9	3.4	0.4

Fall 22, 24, 25.

Syphylis cong.					
a) vor der Behandlung	61.1	27.3	8.2	3.1	0.3
b) während der Leukozytose . . .	67.0	18.8	9.1	4.0	1.0
c) während der grösst. Mononukleose, häufig verbunden mit Leukopenie (nach 2—3 Inj. Salv. 0.3—0.5 gr.)	53.8	33.7	9.7	2.3	0.5

Fall 20, 23.

unbeh. Syph. III					
a) vor der Behandlung	67.6	23.4	6.8	1.8	0.4
b) während der Leukozytose . . .	69.8	21.5	6.2	2.1	0.3
c) während der grösst. Mononukleose, häufig verbunden mit Leukopenie (nach 2 Inj. Salv. 0.3—0.5 gr.) .	54.6	36.5	6.5	2.4	—

Fall 26—28.

Gonnorrhoe	pol. Leuk.	Lymph.	gr. mon.	L. eos.	L. Mast.
a) vor der Behandlung	73.4	19.5	3.3	3.0	0.3
b) während der Leukozytose . . .	64.2	27.8	6.2	1.0	1.0
c) während der grösst. Mononukleose, häufig verbunden mit Leukopenie (nach 1 Inj. Salv. 0.5 gr.) . . .	64.2	27.8	6.2	1.0	1.0

Fall 29.

Impetigo (17 jähr. Mann)					
a) vor der Behandlung	69.0	25.5	3.3	1.7	0.3
b) während der Leukozytose . . .	66.0	29.3	2.7	1.3	0.7
c) während der grösst. Mononukleose, häufig verbunden mit Leukopenie (nach 1 Inj. Salv. 0.2 gr.) . . .	58.0	37.6	1.7	2.0	0.7

Fall 30.

Urticaria					
a) vor der Behandlung	73.3	20.7	3.3	2.0	0.7
b) während der Leukozytose . . .	78.1	18.7	2.3	1.0	—
c) während der grösst. Mononukleose, häufig verbunden mit Leukopenie (nach 1 Inj. Salv. 0.2 gr.) . . .	71.3	25.0	2.7	0.6	0.3

Also während der Leukozytose trat eine relative Vermehrung der polymorphkernigen Leukozyten ein

um 9.0 % bei Syphilis II unbehandelt,
„ 6,5 „ „ Syphilis II behandelt,
„ 5.1 „ „ Syphilis II latens,
„ 5.9 „ „ Syphilis cong.,
„ 2.2 „ „ Syphilis III,
„ 4.3 „ „ Urticaria,
„ — „ „ Gonnorrhoe,
„ — „ „ Impetigo,

Während der Leukopenie eine relative Vermehrung der Lymphozyten

um 6.8 % bei Syphilis II unbehandelt,
„ 7.4 „ „ Syphilis II behandelt,
„ 10.6 „ „ Syphilis II latens unbehandelt,
„ 6.4 „ „ Syphilis cong.

um 13.1 % bei Syphilis III
„ 8.3 „ „ Gonnorrhoe
„ 12.1 „ „ Impetigo
„ 4.3 „ „ Urticaria

Gleichzeitig mit der Vermehrung der Lymphozyten tritt Anstieg der grossen mononukleären Zellen und Übergangsformen auf; in steigendem Masse zeigen gegen Schluss der Behandlung diese mononukleären Zellformen Zeichen des Zerfalls, verwaschene Kernzeichnung, unregelmässig begrenztes Protoplasma (siehe auch Bettmann[31]), sodass hier doch wohl eine toxische, abbauende Wirkung des Arsens auf die Zellen vorliegen dürfte (die reinigende Wirkung von Yakimoff[24]).

Die Mononukleose erfährt bei jeder neuen Injektion wieder eine Kompensation und Überkompensation, bei späteren Einspritzungen in geringerem Grade und erreicht meist erst nach 3—4 facher Salvarsandosis ihre höchsten Werte bis zu 60 % mononukleäre Zellen.

Tabelle XIII.

Fall 24.

Syph. congenitale	4. VI.		8. VII.
a) polyn. Leukozyten . .	61.3	2.4 Salv.	41.0
b) Lymphozyten	31.3		43.7
c) grosse mononukl. Zellen	5.0		11.3

Fall 3.

unbeh. Syph.	7. V.		12. V.
a) polyn. Leukozyten . .	67.3	1.5 Salv.	46.3
b) Lymphozyten	25.0		40.7
c) grosse mononukl. Zellen	4.3		9.0

Fall 14.

beh. Syph. II. (schmächtige Person)	27. I.		16. II.	17. II.	18. II.
a) polyn. Leukozyten . .	55.0	0.9 Salv.	45.5	0.2 Salv.	63.5
b) Lymphozyten	35.0		28.5		20.0
c) grosse mononukl. Zellen	7.3		15.0		15.5

Fall 15.

beh. Syph. II.	24. I.		20. II.
a) polyn. Leukozyten . .	61.0	1.6 Salv.	35 3
b) Lymphozyten	33.3		43.7
c) grosse mononukl. Zellen	5.0		15.0

Die Mononukleose scheint unabhängig von der Krankheit meist erst nach mehreren Injektionen in höherem Grade einzutreten; sie ist wohl als eine Arsenwirkung anzusprechen; eine ähnliche Wirkung wurde nach arsenigsauren Salzen von Bettmann[31])*), Silbermann, Cutler und Bradford (nach Bettmann[31]) zitiert) in der Regel beobachtet. Wir konnten diese auch daraus schliessen, dass wir eine Mononukleose auch ohne Syphilis und auch nach einmaliger Salvarsananwendung gesehen haben (Fall 28, 26, 27).

Die Mastzellen zeigten ganz unregelmässig Schwankungen; sie waren in einigen Fällen während der Lymphozytose etwas erhöht, in anderen Fällen vermindert; in einem Falle trat sogar eine Vermehrung bis zu 2% und 3% auf.

Die eosinophilen Zellen werden in den meisten Fällen durch Salvarsan relativ wenig vermehrt, (um 2—3%) stärker ist häufig die Vermehrung bei frisch syphilitisch erkrankten Patienten mit Exanthemen. Dabei kann diese ohne sonstige Erscheinungen bis zu 10% erreichen.

---

*) Bettmann[31]) sah nach intravenösen Injektionen von arsenigsauren Salzen bei Kaninchen Leukopenie mit Abnahme der Leukozyten und Lymphozytose bei gleichzeitiger Vermehrung der „Zerfall- und Degenerationsformen" (grosse mononukleäre Zellen) eintreten. Die eosinophilen Zellen wurden häufig vermindert (bei den Kaninchen normal in viel höherem Prozentsatz vorhanden als beim Menschen. Er entnimmt aus dem Auftreten von Zerfallsformen eine pathologische Verminderung der Widerstandsfähigkeit der weissen Blutkörperchen durch Arseneinwirkung.

Tabelle XIV.

					14. VIII.			17. VIII.
Fall 1	Syph.	II	eosinoph.	Leuk.	2.3	0.3	Salv.	8.7
					26. VII.			6. VIII.
Fall 9	„	II	„	„	4.0	0.7	Salv.	10.0
					17. IV.			28. IV.
Fall 10	„	II	„	„	1.3	0.8	Salv.	10.3
					22. I.			15. II.
Fall 12	„	II	„	„	3.0	1.6	Salv.	6.0
					27. I.			4. II.
Fall 16	„	II	„	„	1.7	0.3	Salv.	7.0

Geringe Vermehrung trat ein während der Leukozytose in Fall 24

Fall 24.

	4. VI.	7 St. n.	6. VI.	14. VI.	5 St. n.	28. VI.	3 St. n.	4. VII.
		0.6 Salv.-Inj.			0.6 Salv.-Inj.		0.6 Salv.-Inj.	
eosin. Leuk.	2.0	5.0	2.7	2.5	6.8	2.7	6.7	5.6

In allen diesen Fällen war die relative Vermehrung der eosinophilen Zellen nur von kurzer Dauer, bei reaktionslosem Verlauf (abgesehen von geringen Temperatursteigerungen nach den Injektionen in Fall 9, 10 und 24). Hautaffektionen wurden nicht sichtbar.

Allerdings haben wir bei mehrfachen intravenösen Salvarsaninjektionen stets eine geringe relative Vermehrung der eosinophilen Zellen festgestellt, die abgesehen von den angeführten Fällen keine Steigerung über 5% zeigt.

In ganz seltenen Fällen kommt es zu sehr hochgradiger Eosinophilie infolge von Arsenintoxikation.

Wir selbst sahen einen solchen Fall, zwei ähnliche sind von Schlecht[78]) nach Salvarsan und Arsenophenylglycin beschrieben worden.

In letzteren Fällen (frische Syphilis) trat nach mehrfachen Arsenphenylglycin- bzw. Salvarsaninjektionen ein hochrotes, makulöses, zum Teil kleinpapulöses Exanthem auf, welches bald zu ausgesprochner Blasenbildung führte, dann bei dem mit Arsenophenyl

glycrin behandeltem Falle unter Ikterus und hohem Fieber zu Exitus letalis, beim zweiten Fall zu einer stark nässenden, universellen Dermatitis, Borkenbildung und Abheilung unter intensiver Schuppung führte. Die Temperatur war nur anfangs erhöht. Im Urin wurden Eiweiss, dagegen keine Cylinder, ausserdem geringe Mengen von Bilirubin und Urobilin nachgewiesen.

In beiden Fällen bestand auf der Höhe der Erkrankung relative. Vermehrung der eosinophilen Leukozyten auf 20% bei Leukozytose von 15000; im 2. Falle auch Vermehrung der grossen mononukleären Zellen. Daneben kamen vereinzelt Myeloblasten, Normoblasten und Myelozyten im Blute vor. Entsprechend der Heilung trat dann allmählich Absinken der eosinophilen Werte ein.

Bei der Autopsie in Fall I fand sich eine Ansammlung von eosinophilen Zellen in Milz, Leber und Darm.

Exzidierte Hautstückchen und Bläscheninhalt zeigten ebenfalls neben Lymphozyten reichlich eosinophile Zellen.

Schlecht[78]) sucht die Erklärung für eine derartige Idiosynkrasie gegen Arsen in einer abnorm verringerten Widerstandsfähigkeit des Körpereiweisses gegen organische Arsenverbindung Die Abbauprodukte, Arseneiweissverbindungen, üben dann eine chemotaktische Wirkung auf die eosinophilen Zellen aus. Dadurch erklärt sich der Reichtum an eosinophilen Zellen von Leber, Milz, Haut (und Blut), in denen das Arsen besonders sich ansammelt (im Blut als dem Transportorgan müssen die eosinophilen Zellen natürlich dann auch vermehrt sein). Die chemotaktische Wirkung[79]) auf eosinophile Zellen ist aber bei einem bestimmten, pathologischen parenteralen Eiweissabbau (Anaphylaxie, Darmkrisen- und -intoxikationen, Asthma bronchiale, gewissen Medikamenten, Nahrungsmitteln) stets vorhanden und keine typische Arsenwirkung.

Wir beobachteten diese Überempfindlichkeit häufiger in Form bald vorübergehender Erytheme an den Armen und Beinen, welche auch bei Wiederholung der Injektionen meist keine wesentliche Verschlimmerung erfuhren. In einem Falle trat schon nach 0.3 Salvarsan ein skarlatinöses Exanthem am ganzen Körper auf mit Fieber bis 39°, welches nach 3—4 Tagen verschwand. Bei jeder neuen Injektion zeigte sich die Erscheinung in gleicher Weise, zugleich mit heftigen Kopfschmerzen und Übelbefinden.

Bei einem anderen, mässig kräftigen Mädchen (Fall VII, Lues II) kam es zu einer sehr schweren Salvarsandermatitis.

Die Patientin hatte im Laufe eines Monats in 8 In-

jektionen 4.65 g Neo-Salvarsan intravenös, 1,5 g intramuskulär, zum Teil als Neo-„Yoha“ erhalten.

Nach der 7. Injektion trat ein makulöses Exanthem besonders am Stamm, schwächer an den Extremitäten auf, das nach 3 Tagen wieder verschwand. Darauf wurde eine weitere Injektion gegeben. Nun bildeten sich im Laufe von 8 Tagen unter hohem Fieber ein auf den ganzen Körper ausgedehntes, skarlatinöses Exanthem, das bald zusammenfloss, und starke ödematöse Schwellung besonders an den Beinen, Armen und im Gesicht aus. Es trat Bläschenbildung auf der Haut hinzu; die Bläschen konfluierten, platzten und führten bald zu einer universellen, nässenden Dermatitis. Dabei bestanden grosse Schmerzen und Juckreiz unter mässiger Benommenheit. Der Stuhl war dünnflüssig, abundant; im hoch gestellten Urin war Albumen ohne Cylinder vorhanden.

Nach 14 Tagen begann grosslamellöse Schuppung, die nach einem Monat in vollkommene Heilung ausging.

Das Blutbild zeigt:

Tabelle XV.

	20. V.	30. V.	8. VI.	15. VII.	18. VI.	21. VI.	29. VI.
Zahl der Leuk.	7.400	3.800	6.200	6.500	6.300	7.400	7.500
polyn. Leuk.	57.3	61.0	56.0	59.0	58.3	65.0	66.7
Lymphozyten	35.3	29.75	24.5	16.3	19.4	14.3	19.7
Gross. monon. L.	5.0	3.5	2.5	3.0	4.3	3.7	3.3
eosinophile L.	2.0	5.5	17.0	21.3	17.3	17.0	10.0
Mastzellen	0.3	0.25	—	0.3	0.7	—	0.3
			Beginn d. Ausschlags.				

Eine starke Eosinophilie tritt gleichzeitig mit dem Ausschlag auf, erreicht im Stadium der nässenden Dermatitis mit 21% ihren Höhepunkt und fällt dann im Laufe von 14 Tagen ab; bei der Entlassung sind immer noch 10% eosinophile Leukozyten vorhanden. Dabei besteht keine Leukozytose; ebenso sind die grossen mononukleären Zellen nicht vermehrt. Die von uns untersuchte Flüssigkeit aus den Hautbläschen war reich an eosinophilen Zellen,

die allerdings zum grossen Teil im Stadium des Zerfalls sich befanden; daneben fanden sich Lymphozyten und grosse mononukleäre Zellen. Myelozyten, Plasmazellen, Normoblasten wurden nicht gesehen.

In unserem Falle scheint es sich vielleicht doch weniger um eine Idiosynkrasie gegen Arsen im engeren Sinne, als um eine Arsenintoxikation durch hohe Dosen gehandelt zu haben, die auch zur Eosinophilie, daneben zu den typischen Erscheinungen der Arsenvergiftung mit Capillarschädigung, Durchfällen, Oedemen und Nierenschädigung geführt hat.

In Fall 6 trat nach Darreichung von 2,4 g Salvarsan intravenös und 0,6 g Neo-Salvarsan intramuskulär als „Yoha" und 6 weiteren Injektionen von 0,36 g Hg als Oleum cinerum, 3 Wochen nach der Behandlung, eine universelle, nässende Dermatitis auf, ohne dass eine Eosinophilie nachgewiesen werden konnte; nur Vermehrung der grossen mononukleären Zellen und grosse Lymphozyten wurde nach Monaten gefunden. (Seit $1^1/_2$ Jahren in Behandlung.)

Zusammenfassung.

Nach der intravenösen Injektion des Salvarsans bezw. des Neosalvarsans tritt in der Mehrzahl der Fälle nach 2—3 Stunden Vermehrung von Haemoglobin und Erythrozyten ein, nach 1—3 Tagen Verminderung (während dieser Zeit erscheinen Urobilin und Urobilinogen im Harn) als Ausdruck der Arsenwirkung.

Der Blutdruck erfährt wenige Stunden nach der Injektion eine Senkung, die 20 mm Hg nicht übersteigt und in 24 Stunden fast stets wieder ausgeglichen ist.

Die Leukozyten sind 2—24 Stunden nach der intravenösen und intramuskulären Injektion vermehrt, danach wechselnd lange Zeit bis zur Leukopenie vermindert.

Gleichzeitig mit der Leukozytose sahen wir auch eine relative Vermehrung der polynukleären Leukozyten, später entsprechend der Verminderung der Leukozyten Anwachsen der mononukleären Leukozytenzahl (Arsenwirkung!).

Meist besteht geringfügige Vermehrung der eosinophilen Leukozyten. In seltenen Fällen bei Idiosynkrasie und Arsenintoxikation steigert diese sich zu starker Eosinophilie bei ausgedehntem Salvarsanexanthem.

Die Mastzellen zeigen unregelmässige Schwankungen, sie sind häufig vermindert, in einigen Fällen leicht vermehrt, in einem Fall etwas stärker.

Die Lymphozyten sind anfänglich relativ vermindert, später stark vermehrt bis zu ausgesprochner Lymphozytose, häufig bei gleichzeitiger Leukopenie. Die Lymphozytose ist eine Arsenwirkung und ganz unabhängig von vorhandner Syphilis.

Die grossen mononukleären Zellen sind meist mässig vermehrt, bei häufigen Injektionen stärker; diese führen dann stets zum Auftreten von Degenerations- und Zerfallsformen.

Zwischen Leukozytose und der seltnen Temperatursteigerung besteht kein deutlicher Zusammenhang, manchmal fallen beide zeitlich zusammen.

Die dazu gehörigen ausführlichen Tabellen haben der medizinischen Fakultät der Universität in Würzburg vorgelegen.

Herrn Prof. Dr. Zieler gestatte ich mir an dieser Stelle für die Überlassung des Themas und für die freundliche Unterstützung, ebenso auch Herrn Dr. Schmitt meinen Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Ich, Bernhard Jaenicke, preussischer Staatsangehörigkeit, bin geboren am 18. August 1888 zu Berlin als Sohn des Kaufmanns Ernst Jaenicke und wohne zurzeit in Berlin-Lichterfelde.

Nach Besuch des Gymnasiums zu Gross-Lichterfelde erwarb ich mir dort Ostern 1907 das Reifezeugnis.

Hierauf besuchte ich die Universitäten von Grenôble (Frankreich) 1, Berlin 1, Freiburg 1, Würzburg 2, Berlin 4, Würzburg 2 Semester.

Die ärztliche Prüfung habe ich am 20. Dezember 1912 an der Universität Würzburg abgelegt.

Als Medizinalpraktikant war ich vom 1. Januar 1913 bis 31. März 1913 auf der Abteilung für Haut- und Geschlechtsleiden der Würzburger Universitätsklinik, vom 1. April 1913 bis 5. Oktober 1913 auf der chirurgischen Abteilung des Kreis-Krankenhauses zu Berlin-Lichterfelde, vom 6. Oktober 1913 bis zum 6. Februar 1914 auf der dortigen inneren Abteilung tätig.

Die Dissertation habe ich unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Zieler verfasst.

Würzburg, den 7. II. 1914.

Bernhard Jaenicke.